

Kurt Offenloch

KORRELATIONSANALYSE VON MEMBRANPOTENTIAL-
SCHWANKUNGEN EINZELNER CORTICALER NERVEN-
ZELLEN UND DEM ELEKTROCORTICOGRAMM DER KATZE

Frankfurt am Main ~~1968~~

1966



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546410_0031

Aus der Neuroanatomischen Abteilung des
Max-Planck-Instituts für Hirnforschung
Frankfurt am Main
Direktor: Prof. Dr. Rolf Hassler

KORRELATIONSANALYSE VON MEMBRANPOTENTIALSCHWANKUNGEN
EINZELNER CORTICALER NERVENZELLEN UND DEM ELEKTROCOR-
TICOGRAMM DER KATZE

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Naturwissenschaftli-
chen Fakultät der Johann Wolfgang Goethe - Universität
zu Frankfurt am Main

Vorgelegt von
K u r t O f f e n l o c h
aus Friedrichshafen

1967

Gedruckt mit Genehmigung der Naturwissen-
schaftlichen Fakultät der Universität
Frankfurt am Main



Dekan: Prof. Dr. J. Stauff
1. Gutachter: Prof. Dr. R. Hassler
2. Gutachter: Prof. Dr. D. Burkhardt
Tag der mündlichen Prüfung: 13. Dezember 1966

Inhaltsverzeichnis

	<u>Seite</u>
I. Einleitung	4
II. Methodik	7
III. Ergebnisse:	10
a) Normale, unbeeinflusste elektrische Aktivität	10
b) Durch elektrische Reize ausgelöste Potentiale	18
c) Die Veränderung des EEG nach lokaler Strychningabe	22
d) Bestimmung der Ausbreitungsgeschwindigkeit der EEG-Potentiale	35
IV. Diskussion	39
V. Zusammenfassung	46
VI. Statistischer Anhang	48
VII. Legenden zu den Abbildungen	53
VIII. Literaturverzeichnis	56

E i n l e i t u n g

Das Elektroenzephalogramm (EEG) ist von BERGER (1929) beim Menschen erstmals beschrieben worden. Seiner Entdeckung waren jedoch bereits früher Beschreibungen von elektrischen Potentialschwankungen der Hirnrinde von Säugetieren vorausgegangen (BECK, 1890; DANILEWSKY, 1891 und PRAWDICZ-NEMINSKI, 1913 - sämtlich zitiert nach PRAWDICZ-NEMINSKI, 1925). Als Ursache dieser elektrischen Hirnrhythmen sind in der Zwischenzeit sämtliche bislang beobachteten zentralnervösen Elementarprozesse (Nervenimpulse, postsynaptische Potentiale, Dendritenpotentiale und Potentialveränderung der Gliazellen) von einzelnen Untersuchern - teilweise rein spekulativ - schon genannt worden.. (Vergleiche hierzu die zusammenfassende Übersicht von MÜLLER-LIMMROTH und CASPERS, 1956).

Erst die Mikrophysiologie der Hirnrinde erbrachte in den vergangenen 15 Jahren von der experimentellen Seite her genauere Aufschlüsse zu diesem Problemkreis. So fanden JUNG und Mitarb. (1952) mit extrazellulären Mikroelektrodenableitungen eine konstante Koinzidenz von schnellen Entladungsgruppen der B-Neurone mit oberflächenpositiven EEG-Wellen, die durch Belichtung der Augen ausgelöst werden konnten. Auch die Untersuchungen von LI und Mitarb. (1956) im sensomotorischen Cortex und von AKIMOTO und CREUTZFELDT (1957) im optischen Cortex

ergaben zeitliche Zuordnungen extrazellulär registrierter Nervenimpulse zu den "Recruiting" ¹⁾ - Potentialen bzw. dem "Arousal" ²⁾ - EEG.

Diesen Beobachtungen entsprechen auch Befunde aus intrazellulären Ableitungen von Nervenzellen des Gehirnes, die eine oft auffallende Übereinstimmung zwischen den Membranpotentialschwankungen einzelner Neuren und dem EEG im Hippocampus, im Thalamus und im Cortex gezeigt haben (KANDEL und SPENCER, 1961; PURPURA und COHEN, 1962; LI und CHOU, 1962; KLEE und LUX, 1962; LUX und KLEE, 1962). Wenn man berücksichtigt, dass auch die vorher genannten, nur extrazellulär registrierten Entladungsgruppen durch langsame depolarisierende Membranpotentialschwankungen ausgelöst worden sind, dann können sämtliche hier genannten Befunde im Anschluss an die Hypothesen von BROOKHART und Mitarb. (1951) und ECCLES (1951) in der Weise interpretiert werden, dass die EEG-Wellen als Summenpotentiale langsamer Potentialschwankungen einer grossen Zahl von Neuren registriert werden.

Zur Prüfung dieser Annahme wollte ich daher in dieser Arbeit das Elektro⁶corticogramm mit den synchron registrierten

-
- 1) Recruiting: Durch rhythmische Reizung (ca. 5 - 10 Imp./sec.) unspezifischer Thalamuskern^e ausgelöste, in ihren Amplituden zunehmende oberflächennegative Reaktionspotentiale.
- 2) Arousal: Weckreaktion

intrazellulären Membranpotentialschwankungen einzelner Neuren des sensomotorischen Cortex der Katze durch Korrelationsrechnungen vergleichen. Dabei sollten die Korrelationskoeffizienten von normalen sowie durch elektrische und chemische Reizung veränderten Ableitungen berechnet werden. Ferner versuchte ich, durch die Berechnung von Frequenzspektren noch weitere Aussagen über den Synchronisierungsgrad beider Ableitungen machen zu können.

Schliesslich wollte ich durch die Bestimmung der Ausbreitungsgeschwindigkeit der Hirnwellen einen Beitrag zur Klärung der Frage leisten, in welcher Weise und über vermutlich welche corticalen Gewebsstrukturen die Ausbreitung der Hirnwellen erfolgt.

M e t h o d i k

Als Versuchstiere dienten Katzen (*Felis domesticus* Briss.) im Gewicht zwischen 1,7 und 3,5 kg. Die bei den Versuchen angewandte Präparationstechnik ist bereits in einer früheren Arbeit beschrieben worden (KLEE und Mitarb. 1964).

Die Registrierung der intrazellulären Potentiale erfolgte mit Glasmikroelektroden (Spitzendurchmesser 0,2 bis 0,5 μ), die mit 2 M Kaliumzitrat gefüllt waren. Die elektrischen Widerstände dieser Elektroden lagen zwischen 20 und 100 Megohm. Direkt neben der Insertionsstelle der Mikroelektrode neben dem Sulcus cruciatus befand sich für die Ableitung des Electrocorticogramms (ECog, im Text verallgemeinernd Elektroenzephalogramm bzw. EEG genannt), eine silberne Makroelektrode, die in ein Plexiglasplättchen ("pressor toot") eingelassen war, das zur Verminderung von kreislaufbedingten Hirnpulsationen diente. Die von der Mikroelektrode abgegriffenen Membranpotentiale wurden unter Zwischenschaltung eines Kathodenfolgers und die EEG-Ableitung direkt auf die Eingänge RC-gekoppelter Vorverstärker gleicher Zeitkonstanten von je 100 oder 250 msec für beide Ableitungen gegeben. Nach der Endverstärkung konnten beide Signale auf den Bildröhren des Beobachtungsteils des Tetraskops der Firma Dr. Ing. J. F. Toennies, Freiburg i. Br. beobachtet werden. Zur Erleichterung der Beobachtung wurden die Nervenimpulse über einen Lautsprecher hörbar gemacht.

Die intrazellulären Ableitungen stammten in den meisten Fällen von Pyramidenzellen der Cortexschichten III und V. Bei einem Teil der Versuche konnten diese Neuronen auch durch antidrome Reizung über die Pyramidenbahn identifiziert werden. Diesen Teil der Versuche habe ich in Zusammenarbeit mit Herrn Klee durchgeführt.

Für die Auswertung benutzte ich keine der in der Neurophysiologie sonst üblichen Registrierungen auf fort-

laufendem Film. Vielmehr habe ich die Ableitungen von mehr als 100 intrazellulär punktierten Neuren samt dem synchron registrierten EEG entweder auf dem frequenzmodulierten Magnetbandregistriergerät FR 1300 der Firma Ampex aufgenommen und nach dem Versuch auf den Computer of Average Transients (CAT) 400 B der Firma Mmemotron überspielt; oder sie auch im sogenannten "On-line"-Verfahren direkt in den Magnetkernspeicher des CAT 400 B eingespeist. In Verbindung mit den auch als Steuergeräte für das Ampex FR 1300 und den Mmemotron CAT 400 B arbeitenden elektrischen Reizgeräten, die z.T. von Herrn Leber entwickelt worden sind, stand mir damit ein vielseitiges Messsystem zur Verfügung. Eine schematische Darstellung der Datenverarbeitung ist in Abb. 1 gegeben.

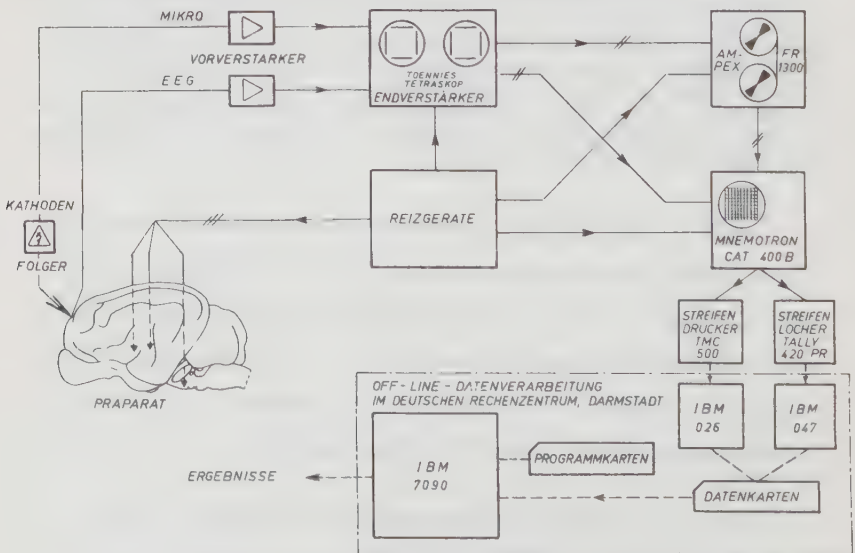


Abb. 1: Schema der Datenverarbeitung

Die Korrelationsanalysen (vgl. statistischer Anhang S. 48) der gemessenen Daten führte ich auf der IBM 7090 des Deutschen Rechenzentrums (DRZ) in Darmstadt durch. Die Grunddaten hierzu habe ich aus den EEG-Wellen und den Membranpotentialschwankungen mit Messintervallen von 2,5 msec, 10 msec oder 20 msec als CAT - Speicherauszüge in digitaler Form auf Daten- oder Lochstreifen ausgedruckt erhalten und im DRZ manuell oder automatisch auf Lochkarten übertragen.

Für die Berechnung der Autokorrelogramme und der Spektraldichten benutzte ich das BMD 02 T - Programm aus DIXON (ed.) (1964). Zur Berechnung der auf den Korrelationskoeffizienten normierten Kreuzkorrelogramme schrieb ich ein eigenes Programm in FORTRAN II. Die Signifikanzschranken für die Serienkorrelationskoeffizienten der Kreuzkorrelogramme liegen bei den durch mein Rechenprogramm festgelegten jeweils 2×140 zu korrelierenden Datenpunkten je Analyse nach den Wissenschaftlichen Tabellen, herausgegeben von der Geigy A.G. (1962) S. 58 für $2 \alpha = 0,10$ (entsprechend $p = 0,9$) bei $\rho = \pm 0,15$ und für $2 \alpha = 0,02$ (entsprechend $p = 0,98$) bei $\rho \pm 0,20$. Mittelwerte und Standardabweichungen wurden nach der in der Statistik üblichen Weise berechnet.

E r g e b n i s s e

a) Normale, unbeeinflusste elektrische Aktivität

In vielen Fällen normaler spontaner (d.h. nichtge-reizter) elektrischer Aktivität steht das Entladungsmuster der Nervenimpulse und die es verursachenden langsamen Mem-branpotentialschwankungen in keiner eindeutig erkennbaren Beziehung zu den EEG-Wellen. In der Abbildung 2 ist dies in einer zwei Sekunden dauernden Registrierung einer mit etwa 14 Impulsen/sec entladenden Nervenzelle mit dem gleichzeitig registrierten trägen EEG von 4 c/sec darge-stellt. Unter den Originalregistrierungen finden sich zu-nächst die Autokorrelogramme und die Spektrogramme beider Ableitungen (Mathematische Angaben zu den Korrelations-funktionen und ihren Fourier-Transformationen finden sich im statistischen Anhang, S. 48). Die beiden Autokorrelo-gramme $\phi_{\text{membran,membran}}(\tau)$ und $\phi_{\text{eeg,eeg}}(\tau)$ zeigen zu-nächst die grosse Regelmässigkeit der beiden Signale ver-glichen mit sich selbst, die auch in den Spektraldichten $S_{\text{membran,membran}}(\nu)$ und $S_{\text{eeg,eeg}}(\nu)$ mit den eindeuti-gen Frequenzmaxima bei 14 c/sec für die Membranregistrie-rung und 4 c/sec für die EEG-Ableitung zum Ausdruck kommt. Die beträchtliche Dispersion der Frequenzmaxima beider Spektrogramme weist jedoch bereits auf eine allenfalls nur schwache Korrelation der beiden Signale hin, die schliess-lich auch in dem ganz unten dargestellten Kreuzkorrelogramm $\phi_{\text{eeg,membran}}(\tau)$ mit einem maximalen Koeffizienten von

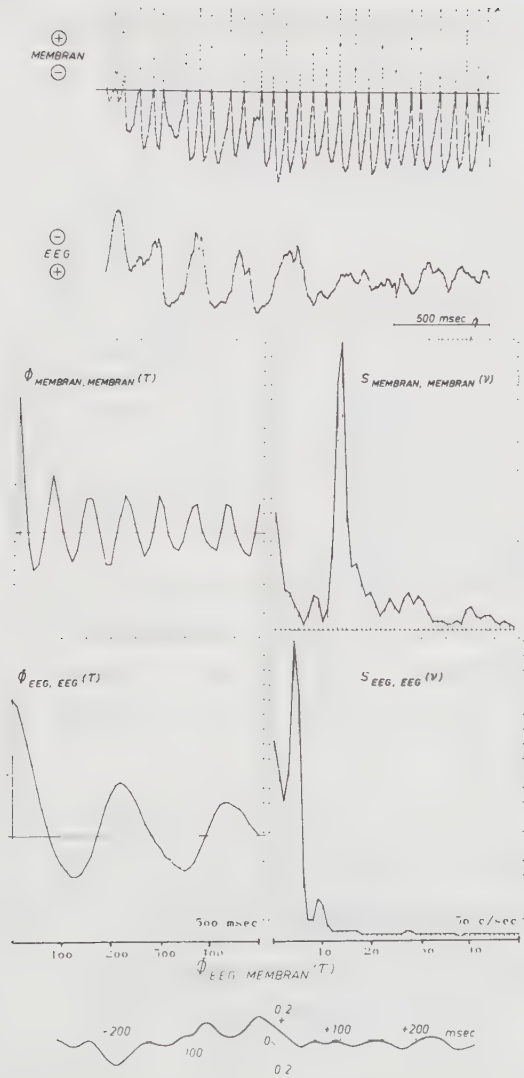


Abb. 2: Spontane unkorrelierte Membran- und EEG-Aktivität
(Legende zur Abb. s.S. 53)

+0,16 zum Ausdruck kommt. Dieser Wert liegt damit noch ausserhalb der Signifikanzschränken einer gesicherten Korrelation.

Im Unterschied hierzu zeigt die Abb. 3 ein ebenfalls spontanes Entladungsmuster, das sich bereits im Übergang zu rhythmischen Entladungsgruppen ("Bursts") der Nervenimpulse befindet. Eine Frequenzdispersion der Hauptmaxima der Membran- und der EEG-Spektren ist zwar ebenfalls noch vorhanden, doch ist in dem EEG-Spektrum auch bereits ein Nebengipfel zu erkennen, dessen Frequenz mit der Frequenz des Hauptgipfels des Membranspektrums übereinstimmt. Das Kreuzkorrelogramm zeigt ebenfalls einen regelmässigen Kurvenzug mit dieser beiden Signalen gemeinsamen Frequenz. Obgleich dieses Korrelogramm durch eine überlagerte langsame Welle etwas verzerrt ist, beträgt hier der Kreuzkorrelationskoeffizient bereits - 0,22. Dies kann als ein Hinweis auf eine vorhandene schwache Korrelation bei beiden Signalen gelten.

Eine noch grössere Übereinstimmung zwischen den EEG-Wellen und den Membranpotentialschwankungen zeigt die Abb. 4 mit einem unregelmässigen, trägen EEG und synchronen Membrandepolarisationen. (Die Nervenimpulse sind hier im Gegensatz zu den vorstehenden Abb. 2 und 3 nicht mehr gesondert gestrichelt eingezeichnet). Der Verlauf der Depolarisationswellen gleicht in starkem Masse dem des EEG. Die beträchtliche statistische Übereinstimmung kommt auch

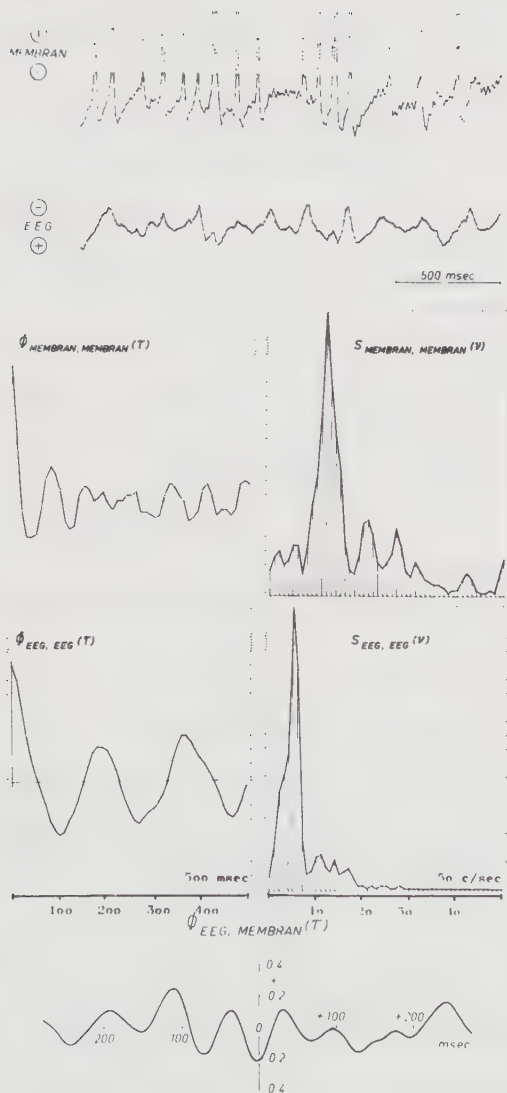


Abb. 3: Spontane schwach korrelierte Aktivität
(Legende zur Abb. s. S. 53)

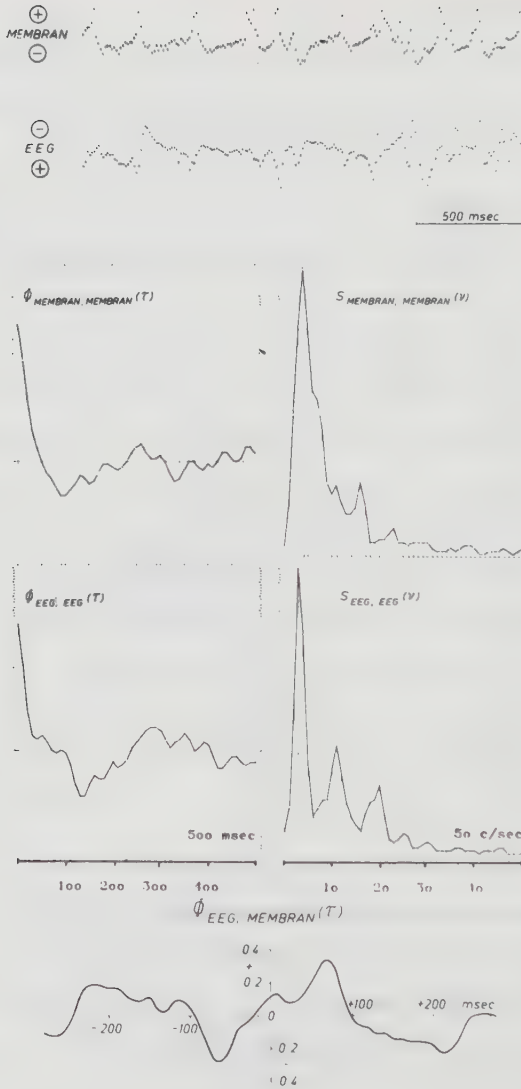


Abb. 4: Spontane Aktivität
(Legende zur Abb. s. S. 53)

quantitativ sowohl in den beiden Autokorrelogrammen, die sich sehr ähnlich sind, als auch in den beiden Leistungsspektren deutlich zum Ausdruck. Der Korrelationskoeffizient des etwas unregelmässigen Kreuzkorrelogramms - entsprechend den unregelmässigen Kurvenverläufen - ist hier bereits auf $\pm 0,3$ angewachsen. Diese Abbildung stammt aus einer Reihe ähnlicher Registrierungen des EEG und der Membranpotentialschwankungen, die wir sehr häufig beobachten konnten und stimmt damit mit unseren schon früher mitgeteilten Ergebnissen überein, bei denen wir bereits über eine quantitativ bestimmte Korrelation zwischen spontanen EEG- und intrazellulären Ableitungen berichtet haben (KLEE und Mitarb. 1965).

Die stärksten Korrelationen zwischen spontanen Aktivitäten liessen sich jedoch während Spindelwellen im EEG, wie sie für bestimmte Schlafstadien charakteristisch sind, berechnen. Dieses Ergebnis wurde inzwischen auch von CREUZFELDT und Mitarb. (1966) bestätigt. Auf der in Abb. 5 dargestellten Registrierung sind sehr regelmässige Depolarisationswellen an der Membran synchron mit den EEG-Spindelwellen zu erkennen. Der etwas unterschiedliche Grad der Regelmässigkeit beider Signale ergibt sich deutlich aus den beiden Autokorrelogrammen, wovon das der Membranregistrierung das regelmässigere ist. Die beiden Hauptgipfel der Leistungsspektren sind identisch, nur die Unregelmässigkeiten im EEG spiegeln sich auch noch in den Neben-

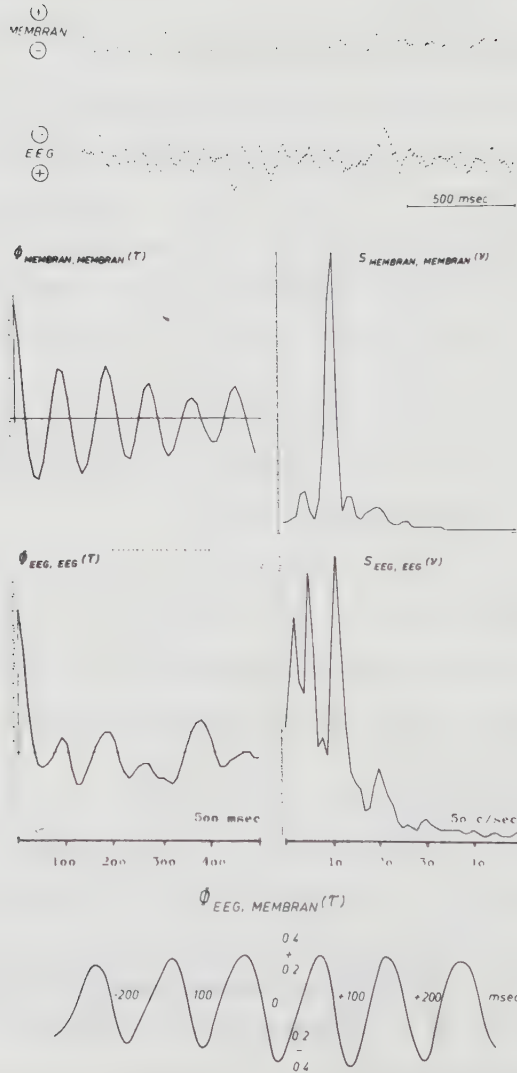


Abb. 5: Spontane Spindelaktivität
(Legende zur Abb. s. S. 54)

gipfeln des EEG-Spektrums mit langsameren Frequenzen. Das Kreuzkorrelogramm bringt sowohl in seinem regelmässigen Kurvenzug als auch in dem Koeffizienten von $-0,36$ die beträchtliche Übereinstimmung der beiden Signale zum Ausdruck. Ein solcher Koeffizient liegt bereits nahe an der oberen Grenze der Werte, die in diesen Versuchen bei spontanen Aktivitäten überhaupt jemals berechnet werden konnten.

b) Durch elektrische Reize ausgelöste Potentiale

Ein spontanes Entladungsmuster der Membran ähnlich dem der Abb. 2 kann durch rhythmische elektrische Reize in einem spezifischen Thalamuskern mit etwa 5 bis 6 Impulsen sec^{-1} , als deren Folge in der EEG-Ableitung die sogenannten "Augmenting" ¹⁾-Potentiale erscheinen (vgl. KLEE und OFFENLOCH, 1964), so verändert werden, dass das regelmäßige Entladungsmuster der Membran durch die auf den Thalamusreiz folgenden Hyperpolarisationen der Cortexwellen unterbrochen wird, wie dies bereits von KLEE und LUX (1962) für Caudatumreize und von LUX und KLEE (1962) für Reizung in unspezifischen Thalamuskernen beschrieben worden ist.

In der Abb. 6 ist ein solches Entladungsmuster der Membran mit einer mittleren Frequenz der spontanen Nervenimpulse von 20 sec^{-1} mit typischen "Augmenting"-Potentialen im EEG dargestellt. Das Autokorrelogramm wie auch die Spektraldichte der Membranregistrierung zeigt sowohl die schnelle Folge der Entladungen als auch die langsamere Periodizität der Hemmungsphasen, die durch die reizungsbedingten Hyperpolarisationen verursacht ist. Das Autokorrelogramm des EEG spiegelt ausschliesslich die Reizungsfrequenz wider. Das Spektrogramm des EEG mit seinen har-

1) Augmenting: Durch rhythmische Reizung (ca. 5 - 10 Imp./sec) spezifischer Thalamuskern ausgelöste oberflächenpositiv - negative Reaktionspotentiale.

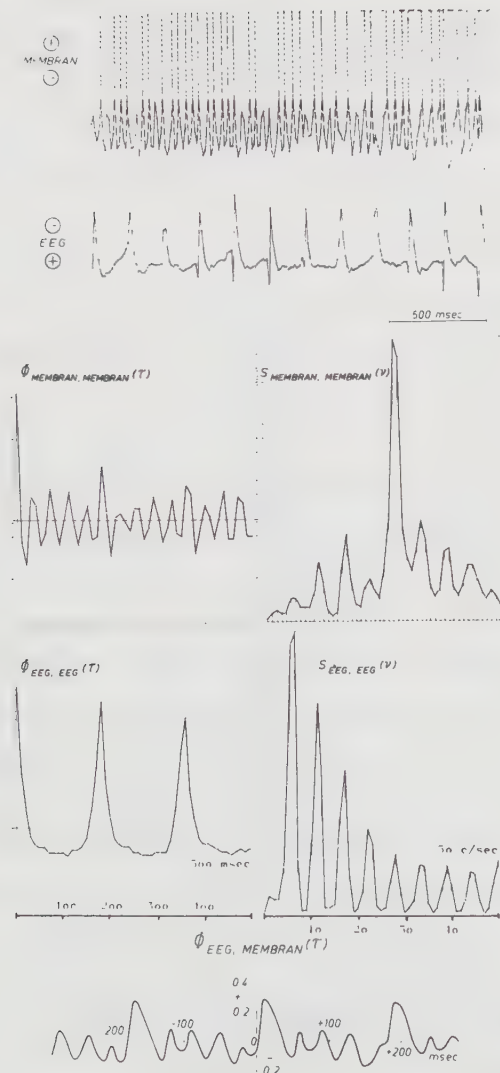


Abb. 6: Durch "Augmenting"-Reize verändertes spontanes Entladungsmuster und EEG.
(Legende zur Abb. s. S. 54)

monisch angeordneten Frequenzen zur Reizungsgrundfrequenz von 5,5 Impulsen sec^{-1} zeigt die reizungsbedingte hohe Regelmässigkeit des EEG-Signals. Das Kreuzkorrelogramm zeigt zunächst ähnlich wie in Abbildung 2 die mit dem EEG unkorrelierte spontane Aktivität an der Membran mit einem Korrelationskoeffizienten von $\pm 0,1$. Zwischen den beiden Spektrogrammen besteht dementsprechend auch eine starke Frequenzdispersion. Daneben sind jedoch auch die mit dem EEG korrelierten, durch die Reizung ausgelösten Hyperpolarisationsphasen mit einem Koeffizienten von $+ 0,3$ zu erkennen. Die Verhältnisse bei einer spontan nicht feuernden Zelle sind in der Abb. 7 dargestellt, bei der synchron mit den Reaktionspotentialen im EEG an der Membran in diesem speziellen Fall vor allem Hyperpolarisationswellen ausgeprägt sind. Die Autokorrelogramme der Membran- und der EEG-Registrierung, wobei die letztere eine grössere Regelmässigkeit zeigt, spiegeln den weitgehend synchronen Verlauf der beiden Signale wider, der auch in den Spektrogrammen, die in diesem Fall keine Dispersion zeigen, zum Ausdruck kommt. (Die Membranregistrierung enthält noch einen zweiten Nebengipfel bei ca. 1 sec^{-1} , der vermutlich mechanisch durch eine Bewegung der Mikroelektrode verursacht sein dürfte). Auch im Kreuzkorrelogramm kommt der höhere Synchronisationsgrad beider Signale mit einem Koeffizienten von $\pm 0,35$ zum Ausdruck.



Abb. 7: Durch elektrische Reizung hervorgerufene Membran-potentialschwankungen und EEG-Reaktionspotentiale.
(Legende zur Abb. s. S. 54)

c) Die Veränderung des EEG nach lokaler Strychningabe

Im Gegensatz zu den vorhergehenden Registrierungen, die entweder von experimentell unveränderten spontanen oder von solchen Ableitungen stammten, die nur durch elektrische Reizung der sensorischen Afferenzen verändert worden waren, werden im folgenden Veränderungen der corticalen elektrischen Aktivität nach lokaler Applikation von 2%-Strychninsulfatlösung analysiert, die mittels eines 2×2 mm grossen Filterpapierplättchens auf die Cortexoberfläche gebracht wurde. Die pharmakologische Wirkung des Krampfgiftes Strychnin zeigt sich in der EEG-Ableitung vor allem darin, dass paroxysmale Krampfwellen, die "Strychninspikes", mit beträchtlich höheren Amplituden (einigen mV) als die EEG-Wellen ausgelöst werden. Dieser Effekt wird vor allem der erregbarkeitssteigernden und der synchronisierenden Wirkung des Strychnins (ähnliche Wirkungen zeigt z.B. auch lokal appliziertes Penizillin) zugeschrieben, obgleich wir bis heute über den eigentlichen Wirkungsmechanismus und den Angriffspunkt des Giftes an der Zellmembran oder im Inneren der Zelle noch nichts wissen.

Eine typische Registrierung nach lokaler Strychninapplikation auf den Cortex ist in Abb. 8 dargestellt. Im EEG sind die charakteristischen oberflächennegativen Strychninkrampfwellen mit einer Frequenz von etwa 5 sec^{-1} deutlich zu erkennen. Diesen Krampfwellen im EEG entsprechen an der Membran der Einzelzelle Depolarisationswellen, die

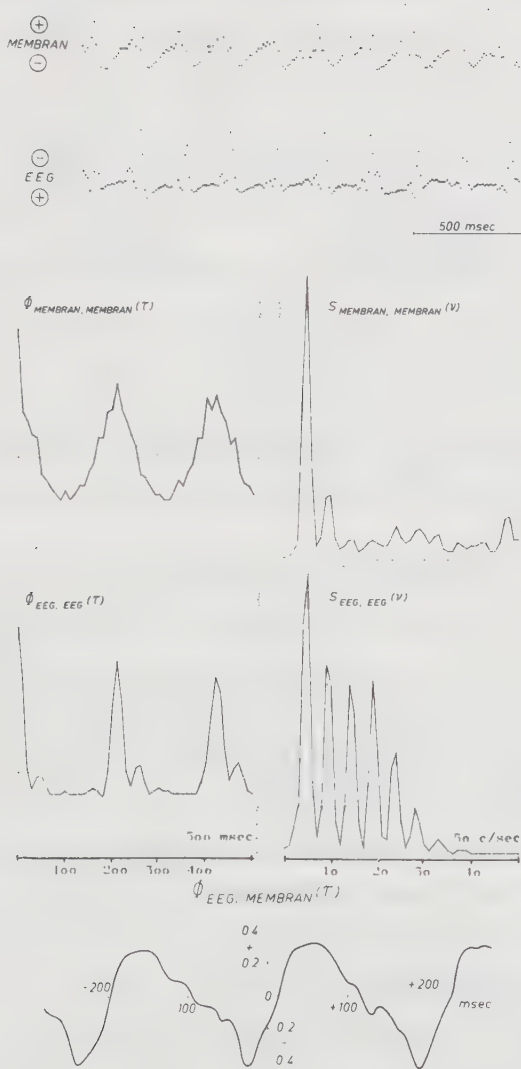


Abb. 8: Aktivitäten nach lokaler Strychninapplikation.
(Legende zur Abb. s. S. 54)

beim Erreichen der kritischen Schwelle zu Entladungsgruppen ("Bursts") führen, auf welche Hyperpolarisationswellen folgen (vgl. KLEE und Mitarb., 1965). Sowohl in der Periodizität ihrer Autokorrelogramme wie in ihren Frequenzspektren stimmen beide Registrierungen überein, mit der einzigen Ausnahme, dass das Spektrogramm des EEG mit seiner periodischen Folge von Frequenzmaxima, die ganzzahlige Vielfache der Grundfrequenz 5 sec^{-1} sind, eine noch grössere Regelmässigkeit der EEG-Ableitung zum Ausdruck bringt. Im Kreuzkorrelogramm wird durch den regelmässigen Kurvenzug und vor allem durch das Maximum des Korrelationskoeffizienten bei $-0,42$ die deutliche Korrelation der beiden Signale ausgedrückt.

In der Abb. 9 ist ein ähnliches Muster wie in der Abb. 8 dargestellt, nur dass in diesem Fall die Registrierzeit 4 Sekunden beträgt. In der Membranregistrierung finden sich Depolarisationswellen, die beim Erreichen der kritischen Schwelle Nervenimpulsgruppen auslösen, denen ebenfalls starke Hyperpolarisationswellen folgen. Das EEG wiederum ist durch oberflächennegative Strychninkrampfwellen charakterisiert. Die Autokorrelogramme wie die Spektrogramme sind in hohem Masse ähnlich; die starke Korrelation zeigt sich in dem Koeffizienten von $\pm 0,45$.

Die engsten Korrelationen zwischen dem EEG und den langsamen depolarisierend-hyperpolarisierenden Membranpotentialschwankungen von einzelnen Neuren liessen sich jedoch unter Strychninapplikation U n d gleichzeitiger elektrischer

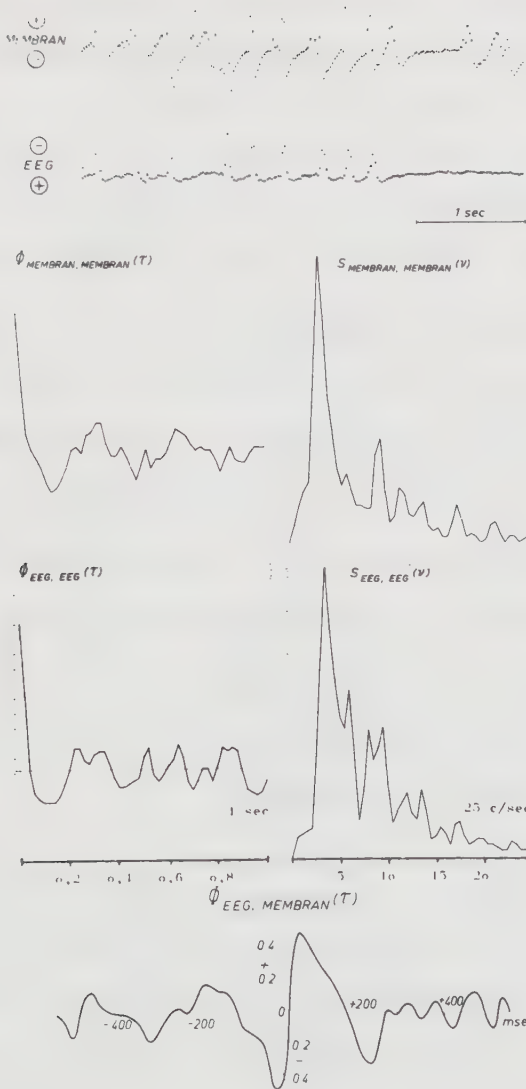


Abb. 9: Aktivitäten nach lokaler Strychninapplikation.
(Legende zur Abb. s. S. 55)

Reizung berechnen. Aus einer grossen Zahl solcher Registrierungen werden im folgenden einige typische Muster bei verschiedenen Registrierzeiten vorgestellt.

Zunächst in Abb. 10 eine Registrierung von 1 sec Dauer. In der EEG-Ableitung sind die gelegentlich zu beobachtenden diphasischen Strychninkrampfwellen (vergleichbar etwa dem "Augmenting") zu erkennen. Der elektrographische Typus der Membranregistrierung ist sehr uniform: Depolarisationswellen mit im Verlauf der Reizung abnehmender Amplitude mit Gruppen ("Bursts") von Nervenimpulsen. Der regelmässige Verlauf der Membranpotentialschwankungen zeigt sich auch im Autokorrelogramm und in den periodischen Maxima des Spektrogramms der Membranableitung. Die mehrphasischen Wellen des EEG besitzen ein dementsprechend komplizierteres Autokorrelogramm. Die den beiden Signalen gemeinsame hohe Regelmässigkeit und beträchtliche Übereinstimmung kommt auch in dem periodischen Kreuzkorrelogramm mit maximalen Koeffizienten bis zu $\pm 0,65$ zum Ausdruck.

Die Abb. 11 mit einer 2 Sekunden dauernden Registrierung zeigt im EEG die typischen "Augmenting"-Reaktionspotentiale und an der Membran der Einzelzelle Depolarisationswellen mit Burstentladungen, die durch Reizungen in den spezifischen Thalamuskernen ausgelöst worden sind, wobei in diesem Fall die Reaktionspotentiale und die Depolarisationswellen im Verlauf der Reizung vermutlich infolge einer Erschöpfung der erregbaren Substrate in ihren Amplituden abnehmen.

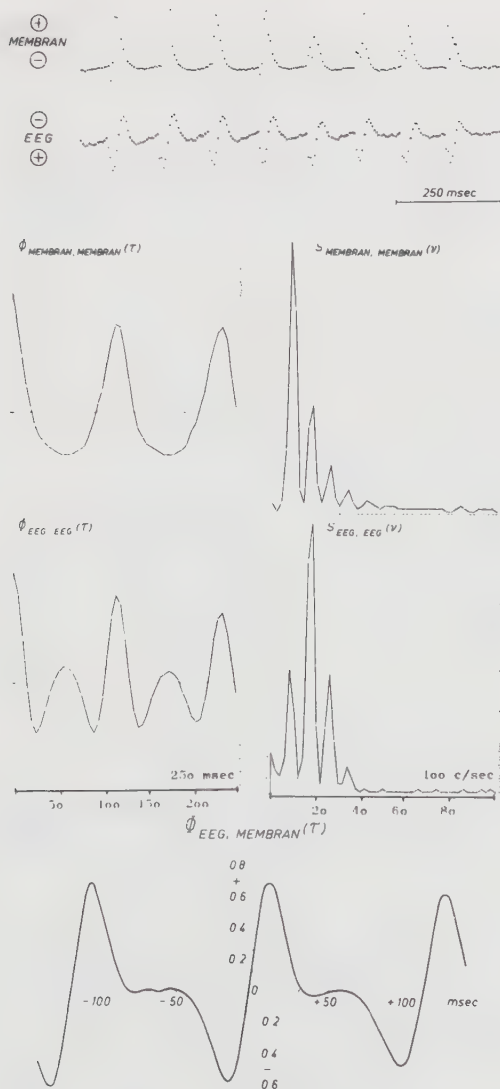


Abb. 10: Aktivitäten nach lokaler Strychninapplikation und elektrischer Reizung.
(Legende zur Abb. s. S. 55)

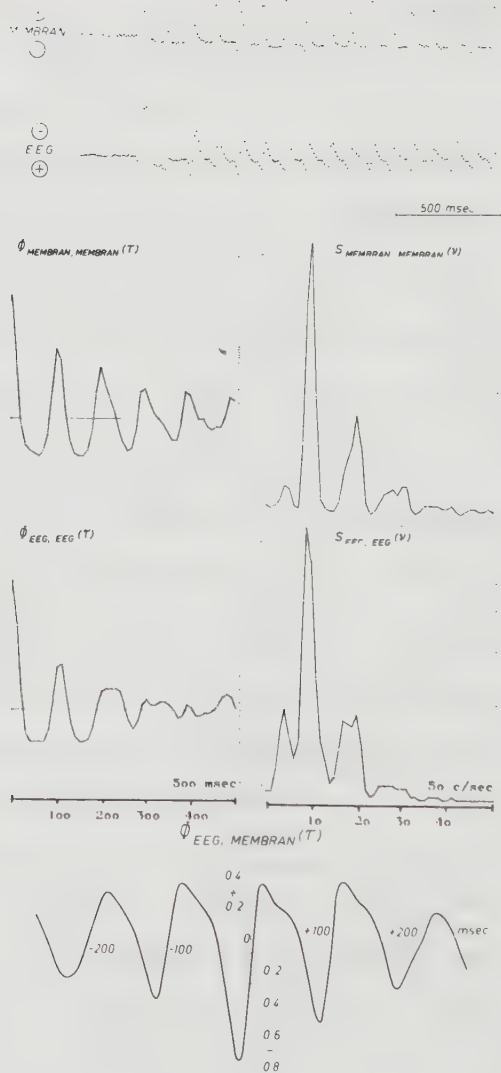


Abb. 11: Aktivitäten nach lokaler Strychninapplikation und elektrischer Reizung.
(Legende zur Abb. s. S. 55)

Die beiden Spektrogramme enthalten fast identische Frequenzkomponenten. Auch der hohe Kreuzkorrelationskoeffizient von $-0,75$ ist ein Mass für den hohen Synchronisationsgrad zwischen den beiden Ableitungen, der ja auch bei blosser Betrachtung der Originalregistrierungen schon zu erkennen ist.

Zum Abschluss dieser Zeitreihenanalysen gleichzeitig registrierter EEG- und Einzelzellableitungen folgt noch eine Registrierung von 4 Sekunden Dauer. In der Abb. 12 ist eine Membranregistrierung mit Depolarisationswellen und Burstentladungen dargestellt, die durch Doppelreize im Thalamus ausgelöst worden sind, und denen anschliessend Hyperpolarisationen folgen; während die EEG-Ableitung wiederum durch die reizsynchrone Strychninkrampfwellen gekennzeichnet ist.

Sowohl die Autokorrelogramme wie die Spektrogramme zeigen die nahezu vollständige statistische Übereinstimmung der beiden Signale, die sich besonders in dem Kreuzkorrelogramm zeigt. Der Kreuzkorrelationskoeffizient beträgt hier $-0,78$, ein Betrag, der auch bei elektrisch ausgelösten Strychninaktivitäten selten überschritten wird, weil die Konfiguration der elektrographischen Erscheinungen im EEG und an der Membran selbst bei günstigen Bedingungen allein schon durch die nicht genau gleich grossen Zeitkonstanten der Abklingkurven der EEG-Wellen und der Membranpotential-

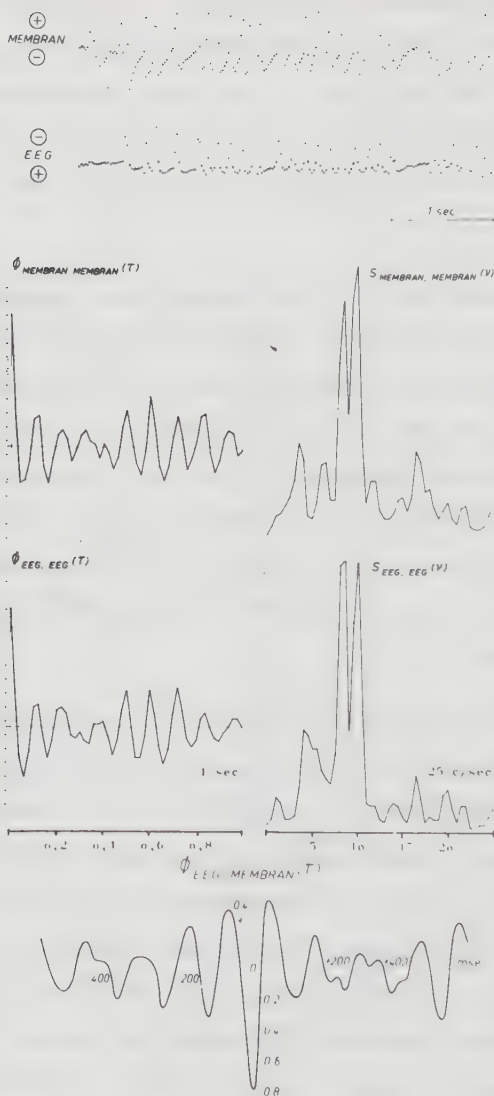


Abb. 12: Aktivitäten nach lokaler Strychninapplikation und elektrischer Reizung.
(Legende zur Abb. s. S. 55)

schwankungen nie genau identisch ist.

In der Tabelle 1 sind abschliessend die Mittelwerte der maximalen Korrelationskoeffizienten sämtlicher berechneter Korrelogramme zwischen EEG-Wellen und Membranpotentialschwankungen, nach elektrographischem Typus und Registrierzeit geordnet, zusammengestellt. Die in den Klammern stehenden Zahlen nennen die Anzahl der zur Berechnung dieser Mittelwerte verwendeten Korrelogramme.

Registrierzeit T	Neuroelektrische Aktivität			
	Normal		Strychnin	
	spontan	+ Reize	ohne Reize	+ Reize
1 sec	+ 0.27 (6) - 0.32 (6)		+ 0.41 (1) - 0.50 (1)	+ 0.54 (3) - 0.66 (7)
2 sec	+ 0.31 (9) - 0.30 (14)	+ 0.38 (4) - 0.47 (6)	+ 0.53 (3) - 0.53 (6)	+ 0.38 (2) - 0.68 (5)
4 sec	- 0.43 (2)	+ 0.47 (1) - 0.38 (1)	+ 0.44 (1) - 0.46 (1)	- 0.77 (1)
Summen	+ 0.29 ^{+0.12} - 0.31 ^{+0.12} (n = 37)	+ 0.40 ^{+0.10} - 0.46 ^{+0.19} (n = 12)	+ 0.49 ^{+0.13} - 0.52 ^{+0.14} (n = 13)	+ 0.48 ^{+0.20} - 0.68 ^{+0.14} (n = 18)

Tabelle 1: Mittelwerte der Serienkorrelationskoeffizienten aus insgesamt 80 Korrelogrammen.

Es zeigt sich, dass unter Berücksichtigung der Streuung innerhalb der verschiedenen Integrationszeiten von 1 bis 4 sec keine signifikanten Unterschiede zwischen den mittleren Korrelationskoeffizienten einer Spalte bestehen, d.h. es ist kein methodisch bedingter Einfluss der unterschiedlich lang gewählten Integrationszeiten zu erkennen.

In der Abbildung 13 ist die Lage dieser Mittelwerte aus allen Integrationszeiten samt ihren Streuungen, welche den beiden letzten Zeilen der Tabelle 1 entsprechen, graphisch dargestellt. Aus dieser Zusammenstellung lässt sich ein quantitatives Mass für den unterschiedlichen Grad der "Synchronisierung" von EEG- und Einzelzellableitung bei den vier getrennt untersuchten neuroelektrischen Aktivitäten entnehmen.

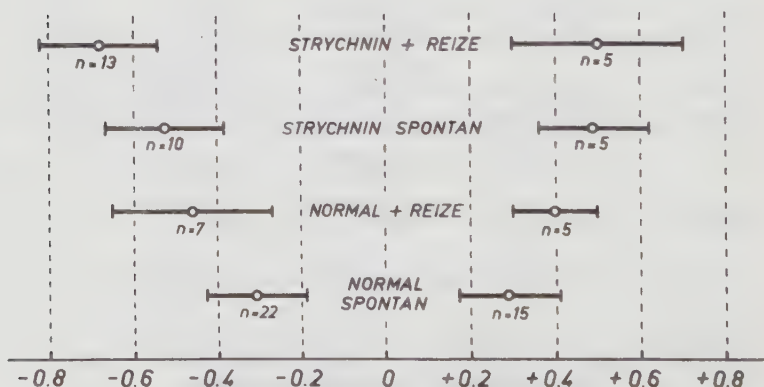


Abb. 13: Mittelwerte der Korrelationskoeffizienten und die Standardabweichungen bei verschiedenen neuroelektrischen Aktivitäten.

Die Streuung der Koeffizienten innerhalb der vier untersuchten elektrographischen Typen dürfte vor allem darauf zurückzuführen sein, dass die grosse Vielfalt der beobachteten elektrographischen Erscheinungen in den EEG- und den Einzelzellableitungen nicht nur unter nur vier Haupttypen zusammengefasst werden kann.

Dass die Kreuzkorrelogramme sowohl positive als auch negative Maxima haben können, hängt mit den meist biphasischen positiv-negativen Potentialschwankungen in den beiden Ableitungen zusammen, denn sowohl die gleichnamigen wie die ungleichnamigen Polaritäten beider Ableitungen werden durch die zeitliche Verschiebung um den Betrag τ , wie es durch das Rechenverfahren bedingt ist, miteinander korreliert. Die Ausprägung der Polaritäten und der Amplituden der intrazellulären Membranpotentialschwankungen ist auch von dem Polarisationsgrad der Membran abhängig: bei hyperpolarisierter Membran sind es vor allem die Depolarisationswellen, bei stark vordepolarisierter die repolarisierenden bzw. hyperpolarisierenden Wellen, welche stärker ausgebildet sind. Leider war es während der Versuche nicht möglich gewesen, schon in den Ableitungen die elektrische Isopotentiallinie des EEG bzw. das Ruhepotential der Membran mitzuregistrieren. Stattdessen mussten ähnliche Bezugslinien erst durch das Rechenprogramm als arithmetische Mittel der Wellenzüge der einzelnen Ableitungen bestimmt werden. Es sei auch daran erinnert, dass die individuellen Feinheiten der

Kurvenverläufe der einzelnen Ableitungen durch die Korrelationsverfahren, die immer eine Zeitmittelung enthalten, grundsätzlich überhaupt nicht erfasst werden können.

Ergänzend zu diesen Zeitreihen habe ich auch noch in 11 Fällen eine laminäre EEG-Korrelation berechnet, bei der die oberflächliche EEG-Ableitung mit einer weiteren EEG-Ableitung aus 1 bzw. 2 mm Tiefe korreliert wurde. Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tiefe	Normal spontan	Normal + Reize	Strychnin
1 mm	± 0.3 (4)	-	-
2 mm	± 0.2 (3)	± 0.3 (2)	± 0.5 (2)

Tabelle 2: Laminäre EEG-Korrelation (n = 11),

Registrierzeiten T : 1 bis 4 sec

Die Tabelle 2 zeigt zunächst für 2 mm Tiefe das gleiche Verhalten in Bezug auf die Synchronisierungstendenz wie die intrazellulären Registrierungen, d.h. im Mittel bei normalen ungereizten Aktivitäten Koeffizienten von $\pm 0,2$ und bei lokaler Strychninapplikation höhere Koeffizienten bis zu $\pm 0,5$. Es hat auch den Anschein, als ob bei Verringerung des Abstandes zwischen Tiefen- und Oberflächenelektrode auch unter spontaner Aktivität der Korrelationskoeffizient anwachsen würde, wie dies durch den Vergleich der Koeffizienten von Registrierungen aus 1 und 2 mm Tiefe nahegelegt wird.

d) Bestimmung der Ausbreitungsgeschwindigkeit der EEG-Potentiale

Ausser den Korrelationskoeffizienten liessen sich auch die Phasenversetzungen beider Signale aus den Korrelogrammen bestimmen (KLEE und Mitarb., 1965). Die Bedeutung dieser Phasenversetzungen besteht darin, dass hieraus die Ausbreitungsgeschwindigkeit der Hirnwellen berechnet werden konnte. Diese Berechnung ergab bei dem gegebenen Elektrodenabstand zwischen der intrazellulären und der EEG-Elektrode von etwa 2 mm und der gemessenen Phasenversetzung von im Mittel 20 msec eine Ausbreitungsgeschwindigkeit von 10 cm/sec.

Um dieses bereits publizierte Ergebnis nochmals zu überprüfen, habe ich auch noch direkt die Ausbreitungsgeschwindigkeit von Strychninwellen im Cortex durch die Messung der Zeitdifferenz zwischen den Durchgängen der Maxima der Strychninkrampfwellen an zwei benachbarten EEG-Elektroden bestimmt. Damit liess sich ganz elementar unter Berücksichtigung des Elektrodenabstandes die Ausbreitungsgeschwindigkeit zumindest des Geschwindigkeitsvektors, der die Verbindungslinie zwischen den beiden Elektroden darstellt, berechnen.

Die nächstfolgende Abb. 14 ist ein Beispiel einer solchen Registrierung bei einer Strychninkrampfelle mit zwei EEG-Elektroden, die 2 mm voneinander entfernt waren.

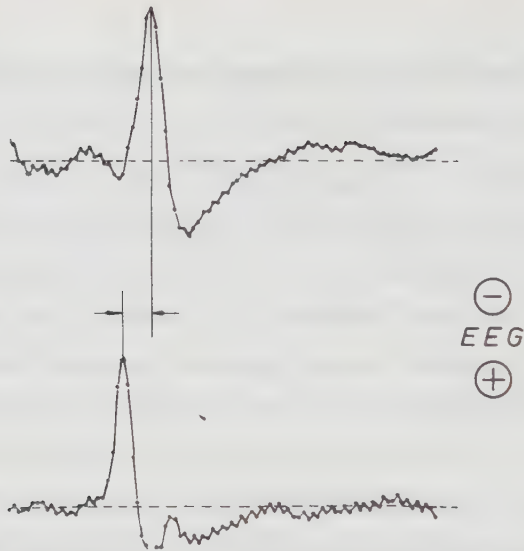


Abb. 14: Registrierung einer Strychninkrampfwelle an zwei EEG-Elektroden, die 2 mm voneinander entfernt sind.

Da man jedoch bei nur zwei Ableitelektroden nicht genau sagen kann, von welchem Krampffokus die Strychninwellen ausgegangen sind, und unter welchem Winkel ihre Ausbreitungsrichtung daher die Verbindungslinie der beiden Registrierelektroden schneidet, ist es sinnvoll, aus mehreren Messungen den Mittelwert zu bilden.

Lfd. Nummer der Messung	Elektrodenabstand	Latenz	Geschwindigkeit
1)	2 mm	20 msec	0.10 m/sec
2)	3 mm	30 msec	0.10 m/sec
3)	3 mm	50 msec	0.06 m/sec
4)	3 mm	60 msec	0.05 m/sec
5)	3 mm	15 msec	0.20 m/sec
6)	3 mm	15 msec	0.20 m/sec
7)	3 mm	35 msec	0.09 m/sec
8)	9 mm	60 msec	0.15 m/sec
9)	9 mm	35 msec	0.26 m/sec
10)	9 mm	45 msec	0.20 m/sec
$\bar{v}$			0.14 ± 0.07 m/sec =====

Tabelle 3: Messung der Ausbreitungsgeschwindigkeit
von Strychninwellen

An diesem Mittelwert lässt sich sodann unter der Annahme einer gleichmässigen zirkulären Verteilung der Geschwindigkeitsvektoren mit dem Winkel α ($0^\circ < \alpha < 90^\circ$) zur Verbindungsstrecke zwischen den beiden Ableitelektroden noch folgende Korrektur an der gemessenen mittleren Geschwindigkeit anbringen, die sich aus einfachen geometrischen Überlegungen ergibt.

$$\begin{aligned}\text{Wirkliche Geschwindigkeit } v &= \overline{v_{\text{gemessen}}} \cdot \cos \bar{\alpha} \\ &= 0,14 \quad \cdot \cos 45^\circ \\ &= 0,10 \text{ m/sec} \\ & \quad \text{=====}\end{aligned}$$

Damit entspricht auch die direkt bestimmte Ausbreitungsgeschwindigkeit genau der, die aus der Phasenversetzung der Korrelogramme bestimmt worden ist.

D i s k u s s i o n

Wie bereits eingangs erwähnt, stammte von BROOKHART und Mitarb. (1951) und ebenfalls von ECCLES (1951) die Vermutung, dass das EEG aus einer Summation postsynaptischer Potentiale entstehen könnte. Eine andere Auffassung, nach der das EEG vor allem durch eine Summierung von Dendritenpotentialen zustande kommen soll, ist von CLARE und BISHOP (1955, 1956) vertreten worden.

GREEN und Mitarb. (1960) haben nach Mikroelektrodenuntersuchungen im Hippocampus den Ursprung der EEG-Wellen in longitudinalen elektrotonischen Gradienten vermutet, die sich von den dendritischen Verzweigungen aus zum Zellsoma hin ausbreiten sollen. Nach CASPERS (1959) sollen Fluktuationen eines transcorticalen Potentialgradienten an den apikalen Dendriten ebenfalls für das spontane EEG verantwortlich sein. Nach einer stratigraphischen Untersuchung von EEG-Phänomenen kamen CALVET und Mitarb. (1964) zu dem Schluss, dass vor allem die oberflächennegative EEG-Komponente bis zu einer Tiefe von 500 μ dendritischen Ursprungs sei, während für die biphasischen EEG-Wellen, die bis zu einer Tiefe von 900 μ reichten, die Ursache in somato-dendritischen Potentialquellen zu suchen sei.

Im Hinblick auf solche "dendritische" EEG-Theorien meinten jedoch PURPURA (1959) und PURPURA und SHOFER (1964), dass wenig Grund dazu bestünde, anzunehmen, dass die oberflächennegativen Wellen oder "dendritic potentials" (CHANG, 1951, 1952; CLARE und BISHOP, 1955) etwas anderes darstellen sollen als summierte postsynaptische Potentiale axo-dendritischer Synapsen der oberflächlichen Rindenschichten. Demgegenüber haben jedoch CLARE und BISHOP (1955) betont, dass für die langsamen EEG-Wellen im Cortex der Begriff "synaptisch" durchaus als Synonym für "dendritisch" angesehen werden könne.

Ein grundsätzlicher Unterschied zwischen diesen "synaptischen" und "dendritischen" EEG-Theorien scheint jedoch nicht zu bestehen (KLEE und Mitarb. 1965), da man die sogenannten "dendritischen" Potentiale intrazellulär

auch als "postsynaptische" Potentiale registrieren kann, wie neuere Befunde von CREUTZFELDT und LUX (1964), FADIGA und BROOKHART (1962), KLEE und OFFENLOCH (1964) und KUBOTA und BROOKHART (1963) zeigten.

Die Kernfrage dieser Dissertation bestand somit darin, ob sich ein auch quantitativ fassbarer Zusammenhang zwischen den untersuchten verschiedenen elektrographischen Typen der EEG-Wellen und den gleichzeitigen Membranpotentialschwankungen einzelner Nervenzellen im Cortex angeben lässt, nachdem über solche Zusammenhänge in qualitativer Weise schon berichtet worden ist (CALVET und Mitarb., 1964; CREUTZFELDT und Mitarb., 1964; KANDEL und SPENCER, 1962; KLEE und LUX, 1962; KLEE und OFFENLOCH, 1964; LUX und KLEE, 1962; PURPURA und COHEN, 1962). Über quantitative Untersuchungen hierüber ist dagegen ausser von KLEE und Mitarb. (1965) bis jetzt nur von CREUTZFELDT und Mitarb. (1966) berichtet worden. Die methodischen Schwierigkeiten der von mir angewandten Zeitreihenanalysen bestanden dabei vor allem darin, dass zum Vergleich mit dem Summenpotential des EEG nur e i n e intrazelluläre Registrierung jeweils zur Verfügung stand, und zudem die elektrischen Eigenschaften des infolge seiner komplexen Struktur auch elektrisch anisotropen Cortexgewebes zwischen den beiden Registrierelektroden noch weitgehend unbekannt sind (vgl. BURKHARDT, 1957). Es ist mir auch nicht möglich gewesen, über längere Perioden als 4 sec jeweils ein Signalpaar zu analysieren, da der

CAT 400B nur eine sehr beschränkte Speicherkapazität von 400 Adressen besitzt. Bei der von mir getroffenen Auswahl von nur solchen Registrierungen, die auch über längere Zeitschnitte die gleiche Aktivität zeigten und damit auch dem Stationaritätskriterium genügt haben dürften, ist jedoch der Einfluss der nur kurzzeitigen Registrierung auf die Rechenergebnisse gering. Der erste Befund, nach dem die spontanen Aktivitäten den geringsten Korrelationskoeffizienten haben, weist auf die Unabhängigkeit der elektrischen Aktivität der einzelnen Nervenzelle von dem EEG hin. Dieses Ergebnis bietet auch eine Erklärung dafür, dass in den extrazellulären Untersuchungen über die Abhängigkeit der Entladungen der Einzelzellen von bestimmten EEG-Phasen keine übereinstimmenden Ergebnisse mitgeteilt worden sind. In einem solchen desynchronisierten elektrischen Funktionsstand der Hirnrinde ist es auch naheliegend, dass das Summenpotential des EEG, das durch viele voneinander unabhängige Potentialquellen der einzelnen Neuronen erzeugt wird, bei dem gegebenen Abstand der beiden Registrierelektroden von etwa 2 mm auch keine Übereinstimmung mit den Membranpotentialschwankungen eines einzelnen Neurons mehr besitzt.

Im Gegensatz zur spontanen Aktivität ist bei der durch subcorticale Reizung oder mehr noch durch lokale Strychninapplikation veränderten neuroelektrischen Aktivität der Zusammenhang zwischen dem EEG und den intrazellulären Registrierungen offenkundig. Bei den gemessenen hohen Korrelationskoeffizienten bis zu 0,8 kann man auch annehmen, dass

sich auch die zwischen den beiden Ableiteelektroden befindlichen Neuren elektrographisch ähnlich verhalten müssen wie das punktierte Neuron, sofern überhaupt eine derartig hohe Korrelation zwischen den beiden Signalen zustandekommen soll. Je höher nun der Korrelationskoeffizient ist, umso grösser muss auch - wie man vernünftigerweise annehmen kann - die Ähnlichkeit im elektrischen Verhalten benachbarter Neuren sein, und dies bedeutet nichts anderes, als dass diese "synchronisiert" sind. Damit ergibt sich, dass die berechneten Korrelationskoeffizienten auch ein quantitatives Mass für den Synchronisationsgrad der corticalen elektrischen Aktivitäten sind. Es ist jedoch keineswegs zwingend erforderlich, für diese Synchronisation ausschliesslich synaptische Mechanismen anzunehmen. Vor allem bei der so uniformen und über weite Cortexareale generalisiert verbreiteten Strychninwirkung, die schon immer auch als Modell für die epileptische Aktivität des Cortex angesehen wurde, kann man auch eine "ephaptische" oder "extrasynaptische" Kopplung der einzelnen Neuren in Betracht ziehen (GRUNDFEST, 1959).

Wie besonders die Zeitreihenanalysen mit hoher spontaner Entladungstätigkeit zeigten, war in diesen Fällen nur eine schwache oder überhaupt keine Korrelation zwischen den EEG- und den Membranregistrierungen feststellbar. Diese schwachen Korrelationen liessen sich auch mit einer funktionellen Differenzierung in elektrische Aktivitäten der

axosomatischen und der dendritischen Membranabschnitte der Neuren erklären. Man könnte in diesen Fällen annehmen - was freilich nicht bewiesen werden kann - dass sich die Mikroelektrode nahe am Entstehungsort der Nervenimpulse am Axonhügel befunden hat, an dem sich die langsamen postsynaptischen Potentiale der Somamembran nicht mehr registrieren liessen, und dass die EEG-Elektrode an der Cortexoberfläche die gradierte elektrische Aktivität des direkt unter der Cortexoberfläche liegenden Dendritenplexus registrierte. Auf Unterschiede im allgemeinen Charakter der neuroelektrischen Erscheinungen mit langsamen Potentialwellen im Dendritenplexus und Nervenimpulsen am Axon und Axonhügel haben bereits BISHOP (1956), BULLOCK (1959) sowie LANDAU und Mitarb. (1964) hingewiesen. Auch RALL (1962, 1964) geht bei seinen theoretischen Untersuchungen von einer weitgehenden funktionellen Differenzierung zwischen axosomatischen und dendritischen Membranabschnitten aus.

Zur Elektrophysiologie der Dendriten bemerkte jedoch AJMONE-MARSAN (1964) einschränkend, dass es irreführend wäre, anzunehmen, dass wir tatsächliche Informationen über die elektrischen Eigenschaften der dendritischen Strukturen besitzen würden, und dass diese überhaupt und ausschliesslich die Hauptquellen der langsamen, graduierten Potentiale seien.

Die Frage nach dem kausalen Zusammenhang von postsynaptischen Potentialen und dem EEG war auch durch die Zeitrei-

henanalysen nicht direkt entscheidbar, weil die Membranpotentialschwankungen nicht immer dem EEG zeitlich vorausgingen. Auch ein Amplitudenkriterium in der Form, dass nur die Membranpotentialschwankungen mit Amplituden von 1 bis 10 mV bei spontaner Aktivität das EEG-Signal mit den kleineren Amplituden von 0,1 bis 1 mV verursacht haben können, ist nicht unmittelbar anwendbar, weil durch die grössere Berührungsfläche der EEG-Elektroden die fokalen EEG-Amplituden nicht genau registriert werden und somit ein direkter Vergleich der Amplituden beider Signale nicht möglich ist.

Aus der Phasenversetzung beider Signale, die jedoch in den meisten Korrelogrammen zu beobachten war, konnte unter Berücksichtigung des Elektrodenabstandes bereits die Ausbreitungsgeschwindigkeit der langsamen Wellen, die der EEG- wie der Membranregistrierung gemeinsam sind, bestimmt werden (KLEE und Mitarb., 1965). Diese Befunde sind in dieser Arbeit auch noch mit einer direkten Bestimmung der Ausbreitungsgeschwindigkeit von Strychninwellen nachgeprüft worden. Diese Messungen lassen darauf schliessen, dass die Ausbreitung der EEG-Wellen vor allem über dendritische Strukturen geschieht, denn die sowohl durch die Kreuzkorrelation als auch direkt bestimmten Ausbreitungsgeschwindigkeiten von durchschnittlich 10 cm/sec stimmen mit den von HILD und TASAKI (1962) an Dendriten von Nervenzellkulturen in vitro gemessenen gut überein.

Ergänzend sei hierzu bemerkt, dass auch schon frühere Untersucher, wie ADRIAN (1936) im Cortex des Kaninchens Ausbreitungsgeschwindigkeiten der EEG-Wellen zwischen 10 und 40 cm/sec und BURNS (1950) in der isolierten Cortexinsel der Katze und zwischen 10 und 20 cm/sec bestimmen konnten. GRAMPP (1963) bestimmte durch extrazelluläre Registrierungen am langsam adaptierenden Neuron eines Dehnungsrezeptors beim Hummer Ausbreitungsgeschwindigkeiten zwischen Soma und Dendrit von ebenfalls 10 bis 20 cm/sec.

Eine solche elektrotonische Ausbreitung erfordert jedoch nicht, dass bei einem Abstand der Registrierelektroden von 2 bis 3 mm wie in diesen Versuchen, dendritische Verzweigungen von etwa derselben Ausdehnung, die anatomisch nicht nachgewiesen sind, in Betracht gezogen werden müssten. Vielmehr genügt hier ebenfalls die Annahme einer ephaptischen Kopplung zwischen den im Neuropil des Cortex dicht beieinanderliegenden dendritischen und somatischen Zellmembranen, also des gleichen Mechanismus, der auch zur Erklärung der Synchronisation benutzt worden ist.

Z u s a m m e n f a s s u n g

- 1) Vom Elektrocorticogramm (EEG) und den gleichzeitig registrierten intrazellulären Membranpotentialschwankungen einzelner Nervenzellen des sensomotorischen Cortex der Katze wurden die Auto- und Kreuzkorrelogramme sowie die Spektraldichten auf einer IBM 7090/7094 berechnet. Es wurden spontane sowie durch subcorticale Reizungen und durch lokale Strychninapplikation veränderte elektrische Aktivitäten analysiert.
- 2) Die Kreuzkorrelogramme vom Elektrocorticogramm und den Membranpotentialschwankungen zeigten in dem untersuchten Frequenzbereich bis zu 12 sec^{-1} einen vom Typus der elektrischen Aktivität abhängigen Korrelationskoeffizienten. Dieser reichte von 0,2 bei spontaner Aktivität bis zu 0,8 bei synchronisierenden subcorticalen elektrischen Reizungen und lokaler Strychninapplikation.
- 3) Die Spektraldichten zeigten eine Dispersion der Leistungsmaxima der beiden Registrierungen bei den elektrischen Aktivitätstypen mit niedrigen Korrelationskoeffizienten, die bei elektrischen Aktivitäten mit hohen Korrelationskoeffizienten nicht vorhanden war. Somit liess sich durch den Betrag des Korrelationskoeffizienten auch ein quantitatives Mass für

den Synchronisationsgrad angeben. Die Bedeutung dieser Ergebnisse für die EEG-Theorien wurde diskutiert.

- 4) In den Kreuzkorrelogrammen wurden auch Phasenversetzungen der beiden Signale von durchschnittlich 20 msec berechnet. Unter Berücksichtigung des mittleren Abstandes der beiden Registrierelektroden von 2 mm liessen sich hieraus die Ausbreitungsgeschwindigkeiten zwischen 5 und 20 cm/sec bestimmen. Auch direkte Messungen der Ausbreitungsgeschwindigkeit von Strychninwellen auf der Cortexoberfläche ergaben dieselben Werte. Da solche elektrotonische Ausbreitungsgeschwindigkeiten bereits experimentell an Dendriten in Nervengewebekulturen in vitro bestimmt worden sind, wurde die Bedeutung der apikalen Dendriten für die Ausbreitung der EEG-Wellen diskutiert.

Statistischer Anhang

Zur Analyse nur zeitabhängiger, of regelloser ("stochastischer") Vorgänge, wie sie auch in der Physiologie häufig vorkommen, lassen sich die Korrelationsfunktionen und ihre Fourier-Transformationen, die sogenannten Leistungsspektren, verwenden.

a) Autokorrelationsanalyse

Betrachtet man einen beliebigen Vorgang, der durch eine Zeitfunktion $x(t)$ gegeben ist, dann ist dessen Autokorrelationsfunktion (auch Autokovarianzfunktion genannt) folgendermassen definiert:

$$\varphi_{xx}(\tau) = \lim_{T \rightarrow \infty} \frac{1}{2T} \int_{-T}^{+T} x(t) \cdot x(t + \tau) dt \quad (1)$$

Formal bedeutet diese Funktion, dass ein zeitlicher Mittelwert (Zeitmittel) für jedes τ aus dem Produktintegral der gegebenen und der auf der Zeitachse um den Betrag τ verschobenen gleichen Zeitfunktion zu berechnen ist, wobei τ die unabhängige Variable der Korrelationsfunktion darstellt. Für jeden bestimmten Wert von τ lässt sich auf diese Weise die statistische Abhängigkeit zwischen den um den jeweiligen Betrag τ verschobenen Funktionsabschnitten ermitteln. Per definitionem erstreckt sich die Autokorrelationsfunktion ins zeitlich Unendliche. Wegen der begrenzten Dauer der in praktischen Analysen untersuchten Vorgänge spricht man in diesem Fall einfach vom Autokorrelogramm, das

einen von der Stationarität des Vorganges, der Integrationszeit T und der Korrelationsvariablen τ abhängigen Schätzwert der Autokorrelationsfunktion darstellt. Das Autokorrelogramm kann dann folgendermassen geschrieben werden:

$$R_{xx}(\tau) = \overline{x(t) \cdot x(t + \tau)} \quad (2)$$

Wie die Autokorrelationsfunktion erlaubt auch das Autokorrelogramm eine statistische Aussage darüber, ob eine gegebene Funktion völlig regellos verläuft (entsprechend einer statistischen Unabhängigkeit aller Kurvenabschnitte) oder aber ob sie etwa Periodizitäten (entsprechend einer statistischen Abhängigkeit bestimmter Kurvenabschnitte) enthält.

Analog der Fourier-Analyse eines periodischen Vorganges lassen sich auch die Fourier-Transformationen der Autokorrelationsfunktionen und der Autokorrelogramme berechnen, die als Leistungsspektren (auch Spektraldichten genannt) mathematisch folgendermassen definiert sind:

$$S(\nu) = \int_{-\infty}^{+\infty} \mathcal{J}_{xx}(\tau) \cos 2\pi \nu \tau \cdot d\tau \quad (3)$$

Sie sind praktisch eine Analyse der in den Autokorrelogrammen vorkommenden Frequenzen und gleichzeitig ein quadratischer Ausdruck der Amplituden ihrer Perioden.

In der folgenden Tabelle sind für das benutzte Rechenprogramm die Auflösungsgenauigkeit der Frequenzanalysen in

Abhängigkeit von der Registrierzeit und dem maximalen τ angegeben.

Tabelle 1:

Registrierzeit T	1 sec	2 sec	4 sec
Frequenz der Messinter- valle (sampling frequency)	200 sec ⁻¹	100 sec ⁻¹	50 sec ⁻¹
Nyquist Frequenz	100 "	50 "	25 "
$\tau_{\max}$: T/2 (Lag 100)	1 sec ⁻¹	0,5 sec ⁻¹	0,25 sec ⁻¹
T/4 (Lag 50)	2 "	1,0 "	0,50 "
T/8 (Lag 25)	4 "	2,0 "	1,0 "

(Weitere Anmerkungen zum Auflösungsvermögen im Frequenzbereich und über Stabilitätskriterien speziell für EEG-Analysen finden sich bei HORD und Mitarb., 1965)

b) Kreuzkorrelationsanalyse

So wie die Autokorrelationsfunktion ein Mass für die statistische Abhängigkeit verschiedener Abschnitte ein und derselben Funktion darstellt, so ist die Kreuzkorrelationsfunktion ein Ausdruck für die statistische Abhängigkeit zweier zeitabhängiger Funktionen $x(t)$ und $y(t)$. Sie ist mathematisch folgendermassen definiert:

$$\bar{g}_{xy}(\tau) = \lim_{T \rightarrow \infty} \frac{1}{2T} \int_{-T}^{+T} x(t) \cdot y(t + \tau) dt \quad (4)$$

In Analogie zum Autokorrelogramm (2) gilt sodann für das Kreuzkorrelogramm

$$R_{xy}(\tau) = \overline{x(t) \cdot y(t + \tau)} \quad (5)$$

Formal bedeutet die Kreuzkorrelation, dass eine Mittelwertbildung aus zwei um den Betrag τ auf der Zeitachse verschobenen Zeitfunktionen vorzunehmen ist.

Die Normierung der Kreuzkorrelogramme auf eine Funktion des Kreuzkorrelationskoeffizienten geschah in meinem Rechenprogramm nach folgender Beziehung:

$$\begin{aligned} \rho_{xy}(\tau) &= \frac{1}{\sigma_x \sigma_y} \text{Kov.}(x, y) = \\ r_{xy}(\tau) &= \frac{\overline{(x(t) - \bar{x}) \cdot (y(t + \tau) - \bar{y})}}{\sqrt{\overline{(x(t) - \bar{x})^2} \cdot \overline{(y(t + \tau) - \bar{y})^2}}} \quad (6) \end{aligned}$$

Diese Funktion von τ ist formal der Berechnung des gewöhnlichen Korrelationskoeffizienten verwandt, der ein Mass für die statistische Abhängigkeit zweier Messreihen ergibt. (Theoretische Grundlagen zu diesen Zeitreihenanalysen bei BLACKMAN und TUKEY, 1958; SCHLITT, 1960 und ROSENBLITH (ed.), 1962).

Bei der beschränkten Speicherkapazität des zur digitalen Datengewinnung verwendeten CAT 400B musste für alle Analysen immer ein Kompromiss zwischen der Dauer der Registrierung (= Integrationszeit) und dem Abstand der einzelnen Messpunkte (Messintervall) der Zeitreihen gefunden werden. Unter Zugrundelegung von 8 Analysenpunkten für die kürzeste Periode ergeben sich folgende oberen Grenzfrequenzen in Abhängigkeit von der gewählten Integrationszeit.

Tabelle 2

Analysenzeit (= Integrationszeit)	Messintervall	Grenzfrequenz
1 sec	5 msec	25 c/sec
2 sec	10 msec	12,5 c/sec
4 sec	20 msec	6,25 c/sec

Legenden zu den Abbildungen

Abb. 2:	Messwertintervall der Registrierungen:	t_0	=	10 msec
	Registrierdauer:	T	=	2 sec
	Autokorrelogramme:	τ_{max}	=	500 msec
	Leistungsspektren:			
	Frequenzbereich	$\Delta\nu$	=	0 bis 50 c/sec
	Frequenzauflösung		=	1 c/sec
	Kreuzkorrelogramm:	τ_{max}	=	280 msec
Abb. 3:	Messwertintervall der Registrierungen:	t_0	=	10 msec
	Registrierdauer:	T	=	2 sec
	Autokorrelogramme:	τ_{max}	=	500 msec
	Leistungsspektren:			
	Frequenzbereich	$\Delta\nu$	=	0 bis 50 c/sec
	Frequenzauflösung		=	1 c/sec
	Kreuzkorrelogramm:	τ_{max}	=	280 msec
Abb. 4:	Messwertintervall der Registrierungen:	t_0	=	10 msec
	Registrierdauer:	T	=	2 sec
	Autokorrelogramme:	τ_{max}	=	500 msec
	Leistungsspektren:			
	Frequenzbereich	$\Delta\nu$	=	0 bis 50 c/sec
	Frequenzauflösung		=	1 c/sec
	Kreuzkorrelogramm:	τ_{max}	=	280 msec

Abb. 5:	Messwertintervall der Registrierungen:	t_o	=	10 msec
	Registrierdauer:	T	=	2 sec
	Autokorrelogramme:	τ_{max}	=	500 msec
	Leistungsspektren:			
	Frequenzbereich	$\Delta\nu$	=	0 bis 50 c/sec
	Frequenzauflösung		=	1 c/sec
	Kreuzkorrelogramm:	τ_{max}	=	280 msec
Abb. 6:	Messwertintervall der Registrierungen:	t_o	=	10 msec
	Registrierdauer:	T	=	2 sec
	Autokorrelogramme:	τ_{max}	=	500 msec
	Leistungsspektren:			
	Frequenzbereich	$\Delta\nu$	=	0 bis 50 c/sec
	Frequenzauflösung		=	1 c/sec
	Kreuzkorrelogramm:	τ_{max}	=	280 msec
Abb. 7:	Messwertintervall der Registrierungen:	t_o	=	10 msec
	Registrierdauer:	T	=	2 sec
	Autokorrelogramme:	τ_{max}	=	500 msec
	Leistungsspektren:			
	Frequenzbereich	$\Delta\nu$	=	0 bis 50 c/sec
	Frequenzauflösung		=	1 c/sec
	Kreuzkorrelogramm:	τ_{max}	=	280 msec
Abb. 8:	Messwertintervall der Registrierungen:	t_o	=	10 msec
	Registrierdauer:	T	=	2 sec
	Autokorrelogramme:	τ_{max}	=	500 msec
	Leistungsspektren:			
	Frequenzbereich	$\Delta\nu$	=	0 bis 50 c/sec
	Frequenzauflösung		=	1 c/sec
	Kreuzkorrelogramm:	τ_{max}	=	280 msec

Abb. 9: Messwertintervall der Registrierungen:	t_0	=	20 msec
Registrierdauer:	T	=	4 sec
Autokorrelogramme:	$\tau_{\max}$	=	1 sec
Leistungsspektren:			
Frequenzbereich	$\Delta\nu$	0 bis 25	c/sec
Frequenzauflösung		= 0,5	c/sec
Kreuzkorrelogramm:	$\tau_{\max}$	=	560 msec

Abb. 10: Messwertintervall der Registrierungen:	t_0	=	5 msec
Registrierdauer:	T	=	1 sec
Autokorrelogramme:	$\tau_{\max}$	=	250 msec
Leistungsspektren:			
Frequenzbereich	$\Delta\nu$	0 bis 100	c/sec
Frequenzauflösung		= 0,5	c/sec
Kreuzkorrelogramm:	$\tau_{\max}$	=	140 msec

Abb. 11: Messwertintervall der Registrierungen:	t_0	=	10 msec
Registrierdauer:	T	=	2 sec
Autokorrelogramme:	$\tau_{\max}$	=	500 msec
Leistungsspektren:			
Frequenzbereich	$\Delta\nu$	0 bis 50	c/sec
Frequenzauflösung		= 1	c/sec
Kreuzkorrelogramm:	$\tau_{\max}$	=	280 msec

Abb. 12: Messwertintervall der Registrierungen:	t_0	=	20 msec
Registrierdauer:	T	=	4 sec
Autokorrelogramme:	$\tau_{\max}$	=	1 sec
Leistungsspektren:			
Frequenzbereich	$\Delta\nu$	0 bis 25	c/sec
Frequenzauflösung		= 0,5	c/sec
Kreuzkorrelogramm:	$\tau_{\max}$	=	560 msec

L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

- ADRIAN, E.D., The spread of activity in the cerebral cortex,
J. Physiol. (Lond.) 88, 127 - 161 (1936)
- AJMONE - MARSAN, C., Electrographic aspects of
"epileptic" neuronal aggregates,
Epilepsia 2, 22 - 38 (1961)
- AKIMOTO, H. und O. D. CREUTZFELDT, Reaktionen von Neuronen des optischen Cortex nach elektrischer Reizung unspezifischer Thalamuskern,
Arch.Psychiat.Nervenkr. 196, 494 - 519
(1957)
- BERGER, H., Über das Elektroenkephalogramm des Menschen (1. Mittlg.),
Arch.Psychiat.Nervenkr. 87, 527 - 570
(1929)
- BISHOP, G.H., Natural history of the nerve impulse,
Physiol. Rev. 36, 376 - 399 (1956)
- BLACKMAN, R.B. and J.W. TUKEY, The measurement of power spectra,
Dover, New York (1958)

- BROOKHART, J.M., G. MORUZZI and R. S. SNIDER,
Origin of cerebellar waves,
J. Neurophysiol. 14, 181 - 190 (1951)
- BULLOCK, T.H., Neurone doctrine and electrophysiology,
Science 129, 997 - 1002 (1959)
- BURKHARDT, D., Die Übertragereigenschaften elektrophysiologischer Versuchsanordnungen,
Z.f.Biol. 109, 297 - 324 (1957)
- BURNS, B.D., Some properties of isolated cerebral cortex in the unanaesthetized cat,
J. Physiol. (Lond.) 112, 156 - 175 (1950)
- CALVET, J., M.C. CALVET et J. SCHERRER,
Etude stratigraphique corticale de l'activite EEG spontanee,
EEG clin. Neurophysiol. 17, 109 - 125 (1964)
- CASPERS, H., Über die Beziehungen zwischen Dendritenpotential und Gleichspannung an der Hirnrinde,
Pflügers Arch. ges. Physiol. 269, 157 - 181 (1959)
- CHANG, H.-T., Dendritic potential of cortical neurones produced by direct cortical stimulation of the cerebral cortex,
J. Neurophysiol. 14, 1 - 21 (1951)

- CHANG, H.-T., Cortical neurons with particular reference to the apical dendrites, in: Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol. 17, pp. 189 - 202 (1952)
- CLARE, M.H. and G.H. BISHOP, Properties of dendrites; apical dendrites of the cat cortex, EEG clin. Neurophysiol. 7, 85 - 98 (1955)
- CLARE, M.H. and G.H. BISHOP, Potential wave mechanisms in cat cortex, EEG clin. Neurophysiol. 8, 583 - 602 (1956)
- CREUTZFELDT, O.D., J.M. FUSTER, H.D. LUX und A. NACIMIENTO, Experimenteller Nachweis von Beziehungen zwischen EEG-Wellen und der Aktivität corticaler Nervenzellen, Naturwissenschaften 51, 166 - 167 (1964)
- CREUTZFELDT, O.D. und H.D. LUX, Zur Unterscheidung von "spezifischen" und "unspezifischen" Synapsen an corticalen Nervenzellen, Naturwissenschaften 51, 89 - 90 (1964)
- CREUTZFELDT, O.D., S. WATANABE and H.D. LUX, Relations between EEG-Phenomena and potentials of single cortical cells. II. Spontaneous and convulsoid activity, EEG clin. Neurophysiol. 20, 19 - 37 (1966)

- DIXON, W.J. (ed.), Biomedical Computer Programs,
Health Sciences Computing Facility,
UCLA (1964)
- ECCLES, J.C., Interpretation of cortical potentials
evoked in the cerebral cortex,
EEG clin. Neurophysiol. 3, 449 - 464 (1951)
- ECCLES, J.C. The Physiology of Nerve Cells.
Johns Hopkins Press, Baltimore (1957)
- FADIGA, E. and J. M. BROOKHART, Interactions of postsyn-
aptic potentials generated at different
sites on the frog motoneuron,
J. Neurophysiol. 25, 790 - 804 (1962)
- Geigy A.G. (Hrsg.), Wissenschaftliche Tabellen,
6. Auflage, Basel (1962)
- GRAMPP, W., Multiple spike discharges of the slowly
adapting neurone of the isolated crustacean
stretch receptor organ,
Acta physiol. Scand. Suppl. 213, pp. 54 -
55 (1963)
- GREEN, J.D., D.S. MAXWELL, W.J. SCHINDLER and C. STUMPF,
Rabbit EEG "theta" rhythm, its anatomical
source and relation to activity in single
neurons,
J. Neurophysiol. 23, 403 - 420 (1960)

GRUNDFEST, H., Synaptic and ephaptic transmission, in:
Handbook of Physiology, Sect. 1: Neuro-
physiology, Vol. I, pp. 147 - 197,
American Physiological Society,
Washington (1959)

HILD, W. and I. TASAKI, Morphological and physiological
properties of neurons and glial cells in
tissue culture,
J. Neurophysiol. 25, 277 - 304 (1962)

HORD, D.S., L.J. JOHNSON, A. LUBIN and M.T. AUSTIN,
Resolution and Stability in the Auto-
spectra of EEG,
EEG clin. Neurophysiol. 19, 305 - 308 (1965)

JUNG, R., R.V. BAUMGARTEN und G. BAUMGARTNER,
Mikroableitungen von einzelnen Nervenzellen
im optischen Cortex der Katze: Die licht-
aktivierten B-Neurone,
Arch. Psychiat. Nervenkr. 189, 521 - 539
(1952)

KANDEL, E.R. and W.A. SPENCER, Excitation and inhibition
of single pyramidal cells during hippocam-
pal seizures,
Exptl. Neurol. 4, 162 - 179 (1961)

KLEE, M.R. und H.D. LUX, Intrazelluläre Untersuchungen
über den Einfluss hemmender Potentiale im
motorischen Cortex,

II. Die Wirkung elektrischer Reizung des
Nucleus caudatus,

Arch. Psychiat. Nervenkr. 203, 667 - 689
(1962)

KLEE, M.R., H.D. LUX und K. OFFENLOCH,

Veränderungen der Membranpolarisation und
der Erregbarkeit von Zellen der motorischen
Rinde während hochfrequenter Reizung der
Formatio reticularis,

Arch. Psychiat. Nervenkr. 205, 237 - 261
(1964)

KLEE, M.R. and K. OFFENLOCH, Postsynaptic potentials and
spike patterns during augmenting responses
in cat's motor cortex,

Science 143, 488 - 489 (1964)

KLEE, M.R., K. OFFENLOCH and J. TIGGES,

Cross-Correlation Analysis of Electroen-
cephalographic Potentials and Slow Membrane
Transients,

Science 147, 519 - 521 (1965a)

KUBOTA, K. and J.M. BROOKHART, Recurrent facilitation of
frog motoneurons,

J. Neurophysiol. 26, 877 - 893 (1963)

LANDAU, W.M., G.H. BISHOP and M.H. CLARE,

Analysis of the form and distribution of
evoked cortical potentials under the
influence of polarizing currents,
J. Neurophysiol. 27, 788 - 813 (1964)

LI, C.-L. and S.N. CHOU, Cortical intracellular synaptic
potentials and direct cortical stimulation,
J. cell. and comp. Physiol. 60, 1 - 16
(1962)

LI, C.-L., C. CULLEN and H.H. JASPER, Laminar micro-
electrode analysis of cortical unspecific
recruiting responses and spontaneous rhythms,
J. Neurophysiol. 19, 131 - 143 (1956)

LUX, H.D. und M.R. KLEE, Intrazelluläre Untersuchungen
über den Einfluss hemmender Potentiale im
motorischen Cortex.
I. Die Wirkung elektrischer Reizung unspe-
zifischer Thalamuskern,
Arch. Psychiat. Nervenkr. 203, 648 - 666
(1962)

MÜLLER-LIMMROTH, W. und H. CASPERS, Theorien über den Ent-
stehungsmechanismus der Spontanrhythmen im
normalen Electroencephalogramm (EEG)
Klin. Wschr. 34, 337 - 346 (1956)

PRAWDICZ-NEMINSKI, W.W., Zur Kenntnis der elektrischen
und Innervationsvorgänge in den funktionellen
Elementen und Geweben des tierischen Orga-
nismus. Electrocerebrogramme der Säugetiere,
Pflügers Arch. Physiol. 209, 362 - 382 (1925)

PURPURA, D.P., Nature of electrocortical poentials and
synaptic organizations in cerebral and
cerebellar cortex,
in: International Review of Neurobiology,
edited by C.C. Pfeiffer and J.R. Smythies,
pp. 47 - 163, Academic Press, New York (1959)

PURPURA, D.P. and B. COHEN, Intracellular recordings from
thalamic neurons during recruiting responses,
J. Neurophysiol. 25, 621 - 635 (1962)

PURPURA, D.P. and R.J. SHOFER, Cortical intracellular
potentials during augmenting and recruiting
responses.

II. Patterns of synaptic activities in
pyramidal tract neurone,
J. Neurophysiol. 27, 133 - 151 (1964)

RALL, W., Theory of physiological properties of
dendrites,
Ann.N.Y.Acad.Sci. 96, 1071 - 1092 (1962)

- RALL, W., Theoretical significance of dendritic trees
 for neuronal input-output relations, in:
 R.F. Reiss (ed.), Neural theory and model-
 ing, Stanford University Press (1964)
- ROSENBLITH, W.A. (ed.) Processing Neuroelectric Data,
 The M.I.T. Press, Cambridge, Mass. (1962)
- SCHLITT, H., Systemtheorie für regellose Vorgänge,
 Springer, Berlin - Göttingen - Heidelberg
 (1960)

Diese Arbeit wurde in dankenswerter Weise durch die stetige und grosszügige Unterstützung durch Herrn Prof. Hassler und durch ein Stipendium der Max-Planck-Gesellschaft ermöglicht. Durch die enge Zusammenarbeit mit Herrn Dr. Klee standen mir zur Auswertung alle neurophysiologischen Daten zur Verfügung, die in unserem mikrophysiologischen Labor gewonnen wurden. Ich danke ebenfalls Frl. Schmidt für gewissenhafte technische Assistenz bei den Experimenten, Herrn Leber für die sachkundige Betreuung der elektronischen Einrichtung, den hier namentlich ungenannten Mitarbeitern des Deutschen Rechenzentrums in Darmstadt für das freundliche Entgegenkommen bei allen mit der Datenverarbeitung zusammenhängenden Problemen, sowie Herrn Kampe für die sorgfältige Anfertigung der Abbildungen. Den Herren Professoren Burkhardt, Hassenstein, und Hassler sowie Priv. Doz. Dr. Jander, Dr. Varju und Dr. Winter und ganz besonders Herrn Dr. Klee bin ich für viele Anregungen und für die kritische Durchsicht des Manuskriptes zu aufrichtigem Dank verpflichtet.

Lebenslauf

Am 19. Januar 1933 wurde ich in Friedrichshafen als Sohn des Oberingenieurs Johannes Offenloch und seiner Ehefrau Maria, geb. Benkelmann geboren. Bis zu meinem 11. Lebensjahr bin ich in Friedrichshafen aufgewachsen.

Durch die Kriegsereignisse bedingt zogen wir 1944 nach Schwäbisch Gmünd. Dort besuchte ich von 1944 bis 1950 das Parler-Gymnasium bis zum Abschluss der Mittleren Reife. Nach dem frühen Tod meines Vaters absolvierte ich von 1950 bis 1953 eine Lehre als Industriekaufmann bei der Zahnradfabrik Friedrichshafen AG., Werk Schwäbisch Gmünd. Meinen weiteren Interessen entsprechend erhielt ich bei derselben Firma von 1953 bis 1955 noch eine zusätzliche technische Ausbildung in Lehrwerkstatt, Konstruktionsabteilung und Versuchswerkstatt für manuelle und hydraulische Kraftfahrzeuglenkungen. Im Anschluss daran trat ich 1955 wieder in das Parler-Gymnasium in Schwäbisch Gmünd ein, wo ich 1957 die Reifeprüfung bestand.

Seit 1957 studierte ich Biologie und theoretisch-medizinische Fächer sowie Physik und Geographie an der Technischen Hochschule Stuttgart und den Universitäten Tübingen, Freiburg i.Br. und Frankfurt am Main. Im Herbst 1960 bestand ich das Philosophikum vor dem Prüfungsausschuss für das Höhere Lehramt in Freiburg i.Br. Von 1962 bis 1966 war

ich in der Neuroanatomischen Abteilung des Max-Planck-Instituts für Hirnforschung in Frankfurt am Main als Stipendiat wissenschaftlich tätig. Seit Januar 1967 bin ich im Rahmen eines wissenschaftlichen Austauschprogrammes am Center for Communication Sciences des Massachusetts Institute of Technology in Cambridge, Mass., U.S.A.

Verzeichnis meiner akademischen Lehrer

Aldinger, Hermann	Prof.Dr.rer.nat.
Arnold, August	Prof.Dr.phil.
Bopp, Martin	Prof.Dr.rer.nat.
Büchner, Franz	Prof.Dr.med.
Burkhardt, Dietrich	Prof.Dr.rer.nat.
Creutzburg, Nikolaus	Prof.Dr.phil.
Dänzer, Hermann	Prof.Dr.phil.nat.
Degkwitz, Rudolf	Prof.Dr.med.
Faust, Clemens	Prof.Dr.med.
Fink, Eugen	Prof.Dr.phil.
Firgau, Hans-Joachim	Prof.Dr.phil.
Fleckenstein, Albrecht	Prof.Dr.med.
Flügge, Siegfried	Prof.Dr.phil.
Frey, Gerhard	Prof.Dr.rer.nat.
von Freytag gen. Löringhoff, Bruno	Prof.Dr.phil.
Georgii, Walter	Prof.Dr.phil.,Dr.-Ing.E.h.
Goerttler, Kurt	Prof.Dr.med.
Hämmerlin, Günther	Doz.Dr.rer.nat.
Hassenstein, Bernhard	Prof.Dr.rer.nat.
Hassler, Rolf	Prof.Dr.med.
Heiss, Robert	Prof.Dr.phil.
Holzer, Helmut	Prof.Dr.rer.nat.
Hornberger, Theodor	Doz.Dr.phil.
Jander, Rudolf	Doz.Dr.rer.nat.
Keller, Ludwig	Prof.Dr.med.
Kneser, Hans-Otto	Prof.Dr.-Ing.

von Kügelgen, Alkmar	Prof.Dr.med.
Krüger, Hubert	Prof.Dr.-Ing.
Lautensach, Hermann	Prof.Dr.phil.,Dr.h.c.
Lindauer, Martin	Prof.Dr.rer.nat.
Möhres, Franz Peter	Prof.Dr.phil.
Mörike, Klaus D.	Doz.Dr.med.
Mühleisen, Richard	Prof.Dr.-Ing.
Mohr, Hans	Prof.Dr.rer.nat.
Oehlkers, Friedrich	Prof.Dr.phil.
Ostendorff, Eberhard	Prof.Dr.rer.techn.
Pflugfelder, Otto	Prof.Dr.rer.nat.
Pick, Heinz	Prof.Dr.phil.
Poeck, Klaus	Doz.Dr.med.
Rüdorff, Walter	Prof.Dr.-Ing.
Schmidt, Gerhart	Prof.Dr.phil.
Schmidt, Theodor	Prof.Dr.phil.
Schneider, Theodor	Prof.Dr.phil.nat.
Schröder, Hubert	Prof.Dr.rer.nat.
Schulz, Günther	Prof.Dr.phil.
Schwarz, Gabriele	Prof.Dr.rer.nat.
Weischet, Wolfgang	Prof.Dr.rer.nat.
Wezler, Karl	Prof.Dr.med.
Wilhelmy, Herbert	Prof.Dr.phil.
Witte, Wilhelm	Prof.Dr.phil.

